



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



GLÓRIA STERFANNY MONTEIRO DA PAZ DOS SANTOS

**VORINOSTAT: HISTÓRICO, APLICAÇÕES, MÉTODOS DE ANÁLISE E
PERSPECTIVAS FUTURAS**

RECIFE

2025

Glória Sterfanny Monteiro da Paz dos Santos

Vorinostat: histórico, aplicações, métodos de análise e perspectivas futuras

Monografia apresentada a coordenação do curso de Licenciatura em Química, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Kátia Cristina Silva de Freitas

RECIFE

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Bibliotecário(a): Suely Manzi – CRB-4 809

S237v Santos, Glória Sterfanny Monteiro da Paz dos.
Vorinostat: histórico, aplicações, métodos de análise e perspectivas futuras / Glória Sterfanny Monteiro da Paz dos Santos. - Recife, 2025.
49 f.; il.

Orientador(a): Kátia Cristina Silva de Freitas.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em Química, Recife, BR-PE, 2026.

Inclui referências.

1. Câncer. 2. Medicamentos. 3. Eletroquímica. 4. Câncer - Tratamento 5. Linfoma . I. Freitas, Kátia Cristina Silva de, orient. II. Título

CDD 540

Glória Sterfanny Monteiro da Paz dos Santos

Vorinostat: histórico, aplicações, métodos de análise e perspectivas futuras

Monografia apresentada a coordenação do curso de Licenciatura em Química, da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Kátia Cristina Silva de Freitas

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Kátia Cristina Silva de Freitas (Orientadora)

DQ/UFRPE

Andre Augusto Pimentel Liesen Nascimento

(1° Avaliador)

DQ/UFRPE

Severino Carlos Bezerra de Oliveira

(2° Avaliador)

DQ/UFRPE

Epigrafe

“A persistência é o caminho do êxito.” — Charlie Chaplin

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me concedido forças para enfrentar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

A minha família, especialmente aos meus pais, Alda Cristina e Jurivan Barros, que nunca mediram esforços para me ajudar nessa longa jornada. Ao meu noivo, Samuel Crispim, que permaneceu ao meu lado e sempre me apoiou em todas as minhas decisões. Aos meus avós, Marlene Monteiro e José Rodrigues, e as minhas primas, Rebeca e Rayane Monteiro, vocês foram a minha motivação para continuar, muito obrigada.

A minha orientadora, Profa. Dr. Kátia Cristina e meu coorientador Prof. Dr. Severino Carlos, que me concederam a oportunidade de participar do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), o que me possibilitou ter um vasto aprendizado. Um agradecimento especial a Profa. Dr. Kátia Cristina pela orientação durante a elaboração do trabalho de conclusão de curso e por toda empatia, humanidade e leveza que contribuíram de forma significativa para a minha formação acadêmica.

Aos meus amigos da graduação, Hávila Cristina, André Fabiano, Rauanna Crys, Milena Vitória e José Gouveia, agradeço por todos os momentos vividos, por toda ajuda e por tornarem a graduação mais leve com a presença de vocês, muito obrigada.

Agradeço aos meus professores do departamento de química da UFRPE, em especial ao Prof. Dr. André Liesen, a Profa. Dra. Flávia Vasconcelos, por toda compreensão e conhecimentos construídos no decorrer do curso.

Aos órgãos de fomento FACEPE e CNPq, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento da pesquisa do PIBIC.

A todos os funcionários, que direta ou indiretamente, contribuíram para o bom funcionamento, nas dependências da faculdade.

RESUMO

O Vorinostat (SAHA) constitui um dos mais relevantes inibidores de histona desacetilase (HDACs) empregados na terapia epigenética moderna, tendo sido o primeiro representante dessa classe aprovado para uso clínico, especialmente no tratamento do linfoma cutâneo de células T (CTCL). Este trabalho apresenta uma revisão abrangente sobre seu desenvolvimento histórico, fundamentos biológicos, propriedades químicas, mecanismos de ação, métodos analíticos e potenciais aplicações futuras. Inicialmente, discute-se alterações epigenéticas, especialmente, as modificações pós-traducionais das histonas, no surgimento e progressão das neoplasias. Nesse contexto, as HDACs são abordadas como alvos terapêuticos fundamentais, devido à sua participação no silenciamento anormal de genes supressores tumorais. O SAHA é analisado em seus aspectos estruturais, farmacológicos e citotóxicos, enfatizando sua capacidade de promover hiperacetilação de histonas, induzir apoptose, modular vias relacionadas ao estresse oxidativo e ao reparo do DNA. São apresentados também métodos químicos e analíticos empregados para caracterização e quantificação do fármaco, com destaque para técnicas cromatográficas e espectroscópicas. Além disso, este trabalho explora a aplicação de técnicas eletroquímicas, como voltametria cíclica, de pulso diferencial e de onda quadrada, que oferecem elevado potencial para o estudo do comportamento redox do SAHA. Por fim, discute-se o papel do SAHA no cenário de novos inibidores de HDAC, ressaltando sua importância histórica e suas limitações, além de perspectivas de uso em doenças não oncológicas, como HIV e psoríase, incluindo abordagens inovadoras como sistemas nanoestruturados para liberação controlada. Conclui-se, que o SAHA permanece como uma molécula de grande interesse científico e clínico, cujas aplicações podem ser ampliadas com o avanço de estudos epigenéticos, analíticos e eletroquímicos, consolidando-o como um importante agente terapêutico e investigativo no contexto biomédico contemporâneo.

Palavras chaves: câncer; vorinostat; eletroquímica; tratamento oncológico; linfoma cutâneo T.

ABSTRACT

Vorinostat (SAHA) is one of the most relevant histone deacetylase inhibitors (HDACis) used in modern epigenetic therapy, having been the first compound of this class approved for clinical use, particularly for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). This work presents a comprehensive review of its historical development, biological foundations, chemical properties, mechanisms of action, analytical methods, and potential future applications. Initially, it discusses epigenetic alterations, especially histone post-translational modifications, in the onset and progression of neoplasms. In this context, HDACs are addressed as key therapeutic targets due to their involvement in the abnormal silencing of tumor suppressor genes. SAHA is analyzed in terms of its structural, pharmacological, and cytotoxic characteristics, emphasizing its ability to promote histone hyperacetylation, induce apoptosis, disrupt the cell cycle, and modulate pathways related to oxidative stress and DNA repair. The work also presents chemical and analytical methods employed for the characterization, quantification, and investigation of the drug, with emphasis on chromatographic and spectroscopic techniques. Furthermore, it explores the application of electrochemical techniques, such as cyclic voltammetry, differential pulse voltammetry, and square-wave voltammetry, which offer high potential for studying the redox behavior of SAHA. Finally, the role of SAHA within the landscape of new HDAC inhibitors is discussed, highlighting its historical importance and limitations, as well as perspectives for its use in non-oncological diseases such as HIV and psoriasis, including innovative approaches like nano-structured systems for controlled drug delivery. It is concluded that SAHA remains a molecule of great scientific and clinical interest, whose applications may expand with advances in epigenetic, analytical, and electrochemical studies, consolidating it as a significant therapeutic and investigative agent in the contemporary biomedical context.

Keywords: cancer; vorinostat; electrochemistry; cancer treatment; cutaneous T-cell lymphoma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metástase	19
Figura 2 – Micose fungoide.....	21
Figura 3 – Síndrome de Sézary.....	21
Figura 4 – Acetilação e desacetilação das histonas.....	25
Figura 5 – Estrutura química do vorinostat (SAHA).....	26
Figura 6 – Janela de potencial de eletrodos sólidos.....	33
Figura 7 – Esquema da estrutura típica de um eletrodo impresso.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Au/LN-Au** – Eletrodo de ouro modificado com nanopartículas de ouro.
- BDDE** – Eletrodo de diamante dopado com boro (do inglês “Boron-Doped Diamond Electrode”).
- CV** – Voltametria cíclica (do inglês “Cyclic Voltammetry”).
- CTCL** – Linfoma cutâneo de células T (do inglês “Cutaneous T-cell Lymphoma”).
- DMC** – Carbonato de dimetila (do inglês “Dimethyl Carbonate”).
- DPV** – Voltametria de pulso diferencial (do inglês “Differential Pulse Voltammetry”).
- EIS** – Espectroscopia de impedância eletroquímica (do inglês “Electrochemical Impedance Spectroscopy”).
- FDA** – Food and Drug Administration.
- FESEM** – Microscopia Eletrônica de Varredura por Emissão de Campo (do inglês “Field Emission Scanning Electron Microscopy”).
- GCE** – Eletrodo de carbono vítreo (do inglês “Glassy Carbon Electrode”).
- HAT** – Histona acetiltransferase (do inglês “Histone Acetyltransferase”).
- HDAC** – Histona desacetilase (do inglês “Histone Deacetylase”).
- HDACi** – Inibidores de histona desacetilase (do inglês “Histone Deacetylase Inhibitors”).
- HIV** – Vírus da imunodeficiência humana.
- IPDA** – Ensaio de DNA proviral intacto (do inglês “Intact Proviral DNA Assay”).
- LCCT** – Linfoma cutâneo de células T.
- LC-MS** – Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (do inglês “Liquid Chromatography–Mass Spectrometry”).
- LOD** – Limite de detecção (do inglês “Limit of Detection”).
- PASI** – Índice de Gravidade e Área da Psoríase (do inglês “Psoriasis Area and Severity Index”).
- PNPs** – Nanopartículas poliméricas (do inglês “Polymeric Nanoparticles”).
- QVOA** – Ensaio quantitativo de crescimento viral (do inglês “Quantitative Viral Outgrowth Assay”).
- RSD** – Desvio padrão relativo (do inglês “Relative Standard Deviation”).

SAHA – Ácido suberoilânilda hidroxâmico (do inglês “Suberoylanilide Hydroxamic Acid”).

SPCE – Eletrodo impresso de carbono (do inglês “Screen-Printed Carbon Electrode”).

SWV – Voltametria de onda quadrada (do inglês “Square Wave Voltammetry”).

TARV – Terapia antirretroviral.

VRC07-523LS – Anticorpo amplamente neutralizante utilizado em estudos de latência do HIV.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3 METODOLOGIA	16
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
4.1 CÂNCER.....	18
4.1.1 Formação do câncer.....	18
4.1.2 Tipos de câncer	20
4.1.3 Tipos de terapias e tratamento	23
4.2 HISTONAS	23
4.2.1 Organização e função	23
4.2.2 Acetilação e enzimas hdacs e hats.....	24
4.3 VORINOSTAT	26
4.3.1 Histórico	26
4.3.2 Propriedades e aplicações.....	27
4.3.3 Ação antitumoral.....	28
4.4 ESTUDOS QUÍMICOS E ANALÍTICOS DO VORINOSTAT	29
4.4.1 Rotas de síntese do vorinostat.....	29
4.4.2 Métodos analíticos quantitativos para o vorinostat	30
4.5 TÉCNICAS ELETROQUÍMICAS: FUNDAMENTOS E POTENCIALIDADES UTILIZANDO O VORINOSTAT	32
4.5.1 Fundamentos.....	32
4.5.2 Análises eletroquímicas do vorinostat	36
4.6 PERSPECTIVAS FUTURAS DE APLICAÇÃO DO VORINOSTAT	38
4.6.1 Potencial de aplicação do vorinostat em doenças não oncológicas .	38
4.6.2 O lugar do vorinostat no cenário de novos inibidores de HDAC	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer, que de acordo com o Michaelis Moderno Dicionário de Língua portuguesa, significa: neoplasma, ou seja, um novo tecido que destrói as partes onde se desenvolve, tomando-lhes o lugar e tendendo a se generalizar (Weinberg, 1996; Fernandez Jr.; Batocchio, Lessa, 2014). Doença essa, que seu estudo e aprofundamento são imprescindíveis, pois sua incidência e prevalência na sociedade são alarmantes (Weinberg, 1996; Fernandez Jr.; Batocchio, Lessa, 2014). O termo “câncer”, refere-se a mais de 100 formas nas quais essa enfermidade pode se desenvolver, esses diferentes tipos estão passíveis de surgir em quase todos os tecidos do corpo (Weinberg, 1996; Fernandez Jr.; Batocchio, Lessa, 2014). As células cancerígenas possuem algumas características próprias, como: a propensão a proliferar desordenadamente, a diferenciação do tecido original, a capacidade de migrar do seu lugar de origem (metástase), perda dos mecanismos de morte celular (apoptose), o que causa dificuldade em controlar a anomalia (Weinberg, 1996; Fernandez Jr.; Batocchio, Lessa, 2014).

No Brasil, segundo o Inca (Instituto Nacional do Câncer), o câncer de pele não melanoma é o que mais acomete os cidadãos brasileiros (Costa, 2012). Porém, ao mesmo tempo que possui o maior índice, é um tipo de câncer que possui baixíssima taxa de metástase e letalidade (Costa, 2012). Apesar do menor risco, ele pode ocasionar sérios danos a estética, principalmente por atingir regiões como rosto, pescoço, entre outros, que normalmente estão mais expostas ao sol (Costa, 2012). Já o melanoma, mais raro, apresenta alto índice de mortalidade (Costa, 2012). Ademais, os tipos de câncer de pele no geral, como os citados anteriormente, possuem sintomas semelhantes entre si. Todavia, existe uma classe de tipos de câncer de pele que é pouquíssimo abordada, pois possui sintomas e tratamentos bem distintos dos quais estão acostumados a identificar. São esses os casos de linfomas cutâneos de células T (Castro, Santos, Matsubara, 2015).

O linfoma cutâneo de células T é de difícil identificação e diagnóstico precoce, pois as lesões muitas vezes são confundidas com outros tipos de dermatoses inflamatórias (Castro; Santos; Matsubara, 2015; Vianna *et.al.*, 2023). Dessa forma, o seu diagnóstico necessita de exames mais detalhados e específicos, como, por exemplo, o histológico, o de fenotipagem das células neoplásicas e a biópsia, além de determinar o estágio e o grau de envolvimento sistêmico, para que, posteriormente, o

paciente possa ser encaminhado para os tratamentos adequados (Castro; Santos; Matsubara, 2015; Vianna *et.al.*, 2023). Assim, surge a necessidade de se investigar, de maneira mais aprofundada, como o linfoma ocorre e qual fármaco que atua, especificamente, combatendo esse tipo de câncer.

O material genético presente nas células eucariotas encontra-se empacotado em uma estrutura conhecida como cromatina, a qual possui como unidade fundamental o nucleossomo, que consiste em aproximadamente 146 pares de bases do DNA enroladas ao redor de um octâmero central de proteínas, conhecidas como histonas (Menditi; Kang, 2007). Durante muito tempo as histonas foram consideradas como componentes meramente estruturais, mas agora são conhecidas pelo importante papel que desempenham na manutenção do equilíbrio dinâmico da cromatina (Menditi; Kang, 2007).

As caudas aminoterminais das histonas estão sujeitas a uma variedade de modificações pós-traducionais, algumas associadas a genes ativos e outras a genes silenciosos (Menditi; Kang, 2007). A principal modificação estudada é a acetilação, que depende da atividade de duas famílias de enzimas: as histonas acetiltransferases (HAT) e as histonas desacetilases (HDACs) (Menditi; Kang, 2007). Mutações ou translocações cromossômicas envolvendo essas enzimas, principalmente as HHDAs, resultam no desenvolvimento de malignidades hematológicas, como leucemia promielocítica aguda, linfoma e outras. Assim, inibidores das HDACs têm emergido como uma nova classe de agentes anticâncer (Menditi; Kang, 2007). O Vorinostat (SAHA), é um antineoplásico atualmente comercializado nos Estados Unidos e em outros países para o tratamento de manifestações cutâneas em pacientes com linfoma cutâneo de células T (CTCL) (Iwamoto, 2013). O mecanismo de ação antitumoral do SAHA ocorre quando há a inibição da atividade das histonas desacetilases (HDACs), o que gera o subsequente acúmulo delas, provocando, dessa forma, a ativação de genes cuja expressão causa indução de diferenciação ou apoptose, inibindo o crescimento tumoral (Richon, 2009).

Embora o SAHA já seja um fármaco aprovado e utilizado no tratamento do linfoma cutâneo de células T, o detalhamento de sua interação oxidativa com o meio biológico e as consequências dessa reatividade para sua eficácia e segurança ainda são lacunas importantes para a eletroquímica (Lee; Huang, 2013). Vais, Karimian e Heli (2017) realizaram um estudo sobre a eletro-oxidação do Vorinostat utilizando a

voltametria cíclica e o eletrodo de ouro modificado com nanopartículas de ouro (Au/LN-Au). Esse estudo demonstrou que o SAHA teve comportamento redox bem definido com pico de oxidação anódico em torno de 445,00 mV e corrente 2,00 μ A. As investigações em diferentes velocidades de varredura indicaram que a corrente de pico anódico cresceu com o aumento da velocidade, sugerindo que o processo eletroquímico é controlado por difusão. Além disso, a reação de oxirredução do SAHA limitou-se apenas ao pH fisiológico, devido à instabilidade do mesmo em pHs ácidos e básicos.

Logo, tendo em vista que o SAHA é um dos poucos fármacos aprovados para o tratamento de linfoma cutâneo de células T, destacando assim sua importância visando um tratamento menos invasivo e destrutivo, torna-se importante a compreensão de aspectos que baseiam seus fundamentos e aplicações. Nessa perspectiva, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o câncer de pele, trazendo questões como formação e tratamento, sobre as histonas que são proteínas associadas ao linfoma cutâneo de células T, sobre o SAHA, seu histórico e mecanismo de ação, sobre técnicas eletroquímicas, que são técnicas que apresentam potenciais para a eletroanálise do SAHA e por fim, discutir novas perspectivas de aplicações do SAHA e seu papel futuro no tratamento de câncer e outras doenças não oncológicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o fármaco Vorinostat (SAHA), abordando seu desenvolvimento histórico, mecanismo de ação, principais estudos químicos, métodos de análise e perspectivas futuras para sua utilização.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o contexto do câncer e a importância das histonas desacetilases (HDACs) como alvos farmacológicos no tratamento do câncer de linfoma cutâneo de células T;
- Apresentar o histórico de desenvolvimento do SAHA, sua estrutura química e seu mecanismo de ação molecular;
- Revisar os principais estudos químicos e analíticos envolvendo o SAHA, desde sua síntese até o desenvolvimento de métodos de quantificação;
- Descrever as técnicas eletroquímicas e seus fundamentos visando a eletroanálise do SAHA;
- Discutir perspectivas futuras de aplicações do SAHA.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e qualitativo, fundamentada na análise e discussão de produções científicas disponíveis em bases de dados nacionais e internacionais. A pesquisa teve como propósito reunir, organizar e interpretar informações relevantes sobre o fármaco Vorinostat (SAHA), abrangendo aspectos históricos, propriedades químicas, mecanismos de ação, métodos de análise e perspectivas futuras de aplicação no tratamento de doenças oncológicas e não oncológicas.

A coleta de dados foi realizada utilizando bases reconhecidas de indexação científica, tais como ScienceDirect, PubMed, Scielo, Google Scholar e Web of Science. Foram empregados descritores em português e inglês, incluindo os termos: “Vorinostat”, “SAHA”, “Histone Deacetylase Inhibitors”, “HDAC Inhibitors”, “Histona Desacetilase”, “Câncer”, “Epigenética e Câncer”, “Técnicas Eletroquímicas” e “Análise Voltamétrica”. A escolha dessas palavras-chave visou abranger publicações que tratassem do tema de forma ampla, considerando tanto os aspectos farmacológicos quanto os analíticos do composto em estudo.

Foram incluídos na pesquisa artigos científicos, dissertações, teses e revisões publicadas entre 2000 e 2025, priorizando estudos que apresentassem relevância e consistência metodológica. Trabalhos mais antigos foram utilizados apenas quando se mostraram indispensáveis para a compreensão do desenvolvimento histórico e dos fundamentos teóricos sobre o mecanismo de ação do Vorinostat e das enzimas histonas desacetilases (HDACs). Excluíram-se fontes sem respaldo científico, textos sem revisão por pares, resumos de eventos e materiais de acesso restrito que não apresentassem metodologia claramente descrita.

Após a seleção inicial, as publicações foram avaliadas quanto à pertinência temática e à contribuição para o objetivo central da monografia. As informações extraídas foram sistematizadas em eixos temáticos, que orientaram a estruturação dos capítulos: 1 Conceitos Fundamentais Sobre Câncer e Terapias Epigenéticas; 2 Características e Funções das Histonas; 3 Histórico, Propriedades e Aplicações do Vorinostat; 4 Métodos Químicos e Analíticos; 5 Técnicas Eletroquímicas Aplicadas ao Fármaco; e 6 Perspectivas Futuras e Potenciais Novas Aplicações do SAHA.

A análise dos dados obtidos foi conduzida de forma interpretativa, buscando estabelecer relações entre os achados teóricos e os avanços científicos relatados na

literatura. Essa abordagem permitiu identificar tendências, limitações e lacunas no conhecimento atual sobre o Vorinostat, contribuindo para uma visão abrangente de seu papel como agente terapêutico e analítico.

Por fim, o desenvolvimento deste trabalho seguiu os princípios éticos e acadêmicos que regem a produção científica, respeitando integralmente os direitos autorais das fontes consultadas e realizando todas as citações e referências conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023:2018 e NBR 10520:2023).

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

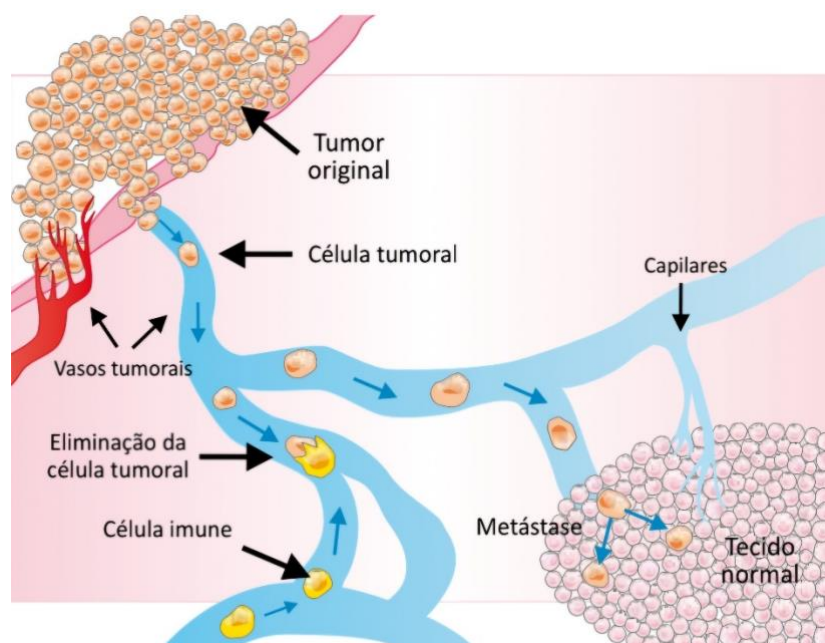
4.1 CANCÊR

4.1.1 Formação do câncer

O câncer é frequentemente associado a uma doença genética, ou seja, que é transmitida de geração em geração (Ward, 2002; Prado, 2014). Porém, ele é causado, principalmente, por modificações genéticas desenvolvidas por fatores externos. Modificações essas, que ocorrem normalmente no DNA das células somáticas (células que formam os tecidos e os órgãos do corpo humano) (Ward, 2002; Prado, 2014). Essas milhões de células sofrem divisões celulares todos os dias, e durante esse processo de divisão elas são expostas às mutações ocasionadas pelo ambiente externo, como por exemplo, conservantes de carnes e embutidos, substâncias químicas presentes no fumo, raios UV, radiações ionizantes, bebidas alcoólicas, entre outros (Ward, 2002; Prado, 2014). Quando a célula é alterada, ela transmite a anormalidade para as células filhas, e assim, elas se transformam em oncogenes e provocam o câncer (Ward, 2002; Prado, 2014).

As células do corpo humano só se dividem quando sofrem a influência de fatores extracelulares como crescimento e hormônios (Ward, 2002; Prado, 2014). No caso das células cancerígenas, elas perdem totalmente o controle dessas divisões e passam a replicar de forma contínua e desordenada, formando os tumores (grandes massas de células), que podem ser de caráter benigno ou maligno (Prado, 2014). Os benignos, não são cânceres, o amontoado de células se parece com o tecido onde foi originado e crescem lentamente e localizados (Ward, 2002; Prado, 2014). Os malignos, são cânceres e se diferem totalmente do tecido ao qual foram originados, além de possuírem formato irregular e o crescimento desordenado, rápido e incontrolável (Ward, 2002; Prado, 2014). Eles adquirem a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos e de causar metástase, **Figura 1**, (capacidade de se espalhar para outras partes do corpo) (Prado, 2014).

Figura 1 – Metástase.



Fonte: Instituto Nacional do Câncer, 2011.

Nessa perspectiva, o estudo dos mecanismos de desenvolvimento do câncer é de extrema importância para toda a sociedade, pois possibilita a compreensão de como fatores ambientais e comportamentais podem influenciar a ocorrência dessa doença, que está entre as principais causas de mortalidade no mundo. Ao entender que grande parte dos tumores resulta de mutações adquiridas ao longo da vida, muitas delas decorrentes da exposição a agentes externos, que a população passa a reconhecer o impacto direto de seus hábitos no próprio risco de adoecimento. Esse conhecimento fortalece ações de prevenção, incentiva escolhas mais saudáveis e promove políticas públicas voltadas à redução da exposição a agentes carcinogênicos, contribuindo para diminuir a incidência de novos casos.

Além disso, compreender a diferença entre tumores benignos e malignos, bem como o processo de descontrole celular que caracteriza o câncer, permite que a sociedade se informe melhor sobre diagnóstico precoce, tratamento e prognóstico. A desmistificação do câncer, muitas vezes visto como uma condição exclusivamente hereditária ou inevitável, reduz o medo, combate *fake news* e estimula as pessoas a realizarem exames preventivos regularmente. Assim, o estudo desses temas não apenas amplia o conhecimento científico, mas também empodera a população a agir

de forma consciente, colaborando para a construção de uma sociedade mais saudável, informada e preparada para enfrentar essa doença complexa.

4.1.2 Tipos de câncer

Existem mais de 100 tipos de formas que o câncer pode se desenvolver, todavia eles são agrupados em grandes categorias conforme a região ou tecidos que estão localizados, são eles: os carcinomas, os sarcomas, as leucemias, os tumores do sistema nervoso central, os mielomas e os linfomas (Prado, 2014). Os carcinomas se originam nas células epiteliais ou glandulares (adenocarcinoma) e possuem forte tendência a ocasionar metástase (Ward, 2002; Prado, 2014). Sarcomas, podem se originar em ossos, cartilagens, gordura, músculo, vasos sanguíneos ou tecidos moles. As leucemias são caracterizadas pelo acúmulo de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea, as quais substituem as células normais do sangue, prejudicando a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (Ward, 2002; Prado, 2014). Tumores do sistema nervoso central acometem o cérebro e, geralmente, se originam nas células gliais, que dão suporte aos neurônios. O mieloma é um grupo de doenças caracterizado pela proliferação descontrolada de células plasmáticas, principalmente na medula óssea (Ward, 2002; Prado, 2014). Linfomas são tumores malignos do sistema linfático, podendo atingir todas as glândulas linfáticas, apenas um linfonodo ou se espalhar por todo o corpo (Prado, 2014).

O câncer mais incidente no mundo é o câncer de pele, no Brasil ele representa cerca de 25% de todos os tipos de cânceres (Costa, 2012). Ele é normalmente dividido em dois tipos, o não melanoma, mais frequente e menos agressivo, e o melanoma, menos comum e mais agressivo (Costa, 2012). Embora os citados anteriormente sejam os mais comuns e discutidos, existem alguns outros tipos de câncer de pele, que por serem raros, não possuem tanta notoriedade e, conseqüentemente, não possuem muitos estudos sobre eles, o que dificulta a prevenção e o tratamento (Costa, 2012). Um destaque desses raros tipos de câncer é o linfoma cutâneo de células T (Castro, Santos, Matsubara, 2015). Os linfomas cutâneos de células T são um grupo de doenças linfoproliferativas extranodais que acometem em sua grande maioria pacientes do sexo masculino, a pele é o sítio extranodal mais afetado por esse tipo de câncer, porém em casos mais severos, ele pode se manifestar em sítios extranodais incomuns, como o cérebro e a glândula tireoide (Vianna *et.al.*, 2023). Ele é dividido em dois grupos principais, os indolentes, como, por exemplo, a micose fungoide, **Figura**

2, e os de comportamento agressivo, como a síndrome de Sézary, **Figura 3**, (Vianna *et.al.*, 2023).

Figura 2 - Micoze fungoide.



Fonte: Martin *et.al.*, 2024.

Figura 3 - Síndrome de Sézary.



Fonte: Vianna *et.al.*, 2023.

A micose fungoide e a síndrome de Sézary, são responsáveis por cerca de 50% dos casos de linfomas cutâneos primários, os sinais comuns são: placas eritematosas, prurido, eczema, hipocromia, eritrodermia, úlceras e tumorações (Vianna *et.al.*, 2023). Dermatoses inflamatórias essas, que com o uso corticoides tópicos mascaram o diagnóstico da doença (Vianna *et.al.*, 2023). Os exames que devem ser realizados para a confirmação da doença é o histológico, o de fenotipagem das células neoplásicas e a biópsia em diferentes regiões do corpo (Vianna *et.al.*, 2023). Dessa forma, será possível identificar o linfoma cutâneo e direcionar o paciente para obter os tratamentos adequados, que podem ser não apenas os direcionados a pele, como também tratamentos sistêmicos com a quimioterapia e agentes moduladores de respostas biológicas (Castro; Santos; Matsubara, 2015; Vianna *et.al.*, 2023).

Dessa forma, o estudo sobre os diferentes tipos de câncer e suas classificações é fundamental para a sociedade, pois amplia a compreensão pública sobre a complexidade da doença e reforça a importância do diagnóstico precoce. Embora existam mais de cem formas de câncer, conhecê-las e entender como são agrupadas ajuda a população a reconhecer que cada tipo possui características, comportamentos e tratamentos próprios. Essa diferenciação é essencial para evitar generalizações equivocadas e para promover uma percepção mais realista sobre o que é o câncer, facilitando o acesso a informações adequadas e fortalecendo campanhas de prevenção e rastreamento.

Assim, esse conhecimento torna-se ainda maior quando se consideram tipos raros de câncer, como os linfomas cutâneos de células T. Por serem pouco frequentes e menos divulgados, esses cânceres enfrentam desafios significativos no diagnóstico, pesquisa e tratamento. A sociedade compreender sua existência, suas manifestações clínicas e a necessidade de exames específicos contribui para reduzir atrasos diagnósticos, combater a banalização de sintomas e incentivar a formação de profissionais mais preparados. Logo, ampliar a discussão sobre doenças raras pressiona por maiores investimentos em pesquisa, desenvolvimento de terapias mais eficazes e aperfeiçoamento dos protocolos clínicos. Assim, estudar esses temas não beneficia apenas pacientes que enfrentam esses tipos de câncer, mas fortalece toda a estrutura social de cuidado, conscientização e suporte à saúde, promovendo equidade e acesso à informação de qualidade.

4.1.3 Tipos de terapias e tratamento

Atualmente, existem várias formas de tratamento para o câncer, porém, três desses tratamentos são os mais conhecidos e utilizados, que são: a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia (INCA, 2011). Cada um deles é indicado e administrado de acordo com o tipo de câncer que o paciente apresenta. Utilizando-os sozinhos ou em conjunto (INCA, 2011). A quimioterapia é uma abordagem terapêutica sistêmica no controle do câncer, empregando substâncias químicas (quimioterápicos) administradas em ciclos com o objetivo de destruir células malignas (INCA, 2011). A radioterapia é um método de tratamento oncológico de natureza local ou locoregional que emprega equipamentos para emitir radiação de forma controlada, direcionada ao tumor, com a preocupação de proteger os tecidos saudáveis circundantes (INCA, 2011). A cirurgia oncológica, sendo um dos pilares do tratamento, é indicada e planejada em casos mais complexos ou tumores localmente avançados (INCA, 2011).

A complexidade do tratamento oncológico requer uma abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo especialistas de diversas áreas, além de uma vasta equipe de apoio (INCA, 2011). É indiscutível que o tratamento, incluindo a cirurgia, seja realizado em uma estrutura hospitalar de alto nível tecnológico, com capacidade de confirmar o diagnóstico, realizar o estadiamento preciso e conduzir o planejamento integrado do tratamento, reabilitação e cuidados paliativos, maximizando, assim, as chances de sucesso terapêutico. O estudo das principais modalidades de tratamento do câncer contribui para uma compreensão mais clara e realista sobre como a doença pode ser controlada e tratada. Quando a população conhece o funcionamento dessas terapias, seus objetivos e suas indicações, torna-se capaz de interpretar informações médicas com mais segurança e de se engajar no processo de cuidado. Além disso, essa compreensão reduz o medo e o estigma que frequentemente acompanham o diagnóstico de câncer, favorecendo a busca por atendimento especializado e incentivando a adesão ao tratamento.

4.2 HISTONAS

4.2.1 Organização e função

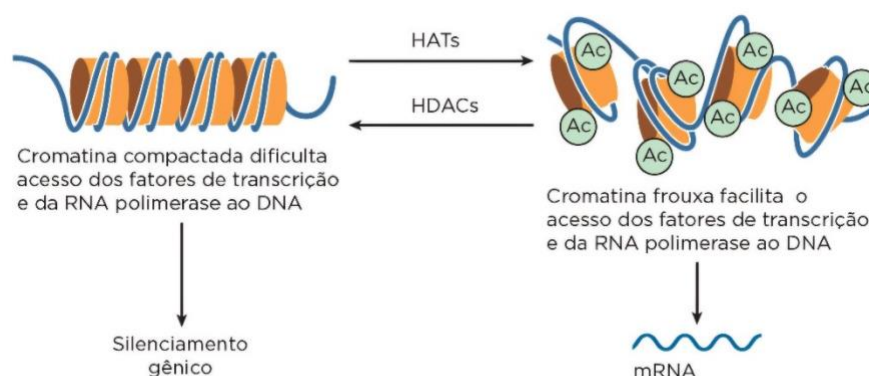
As histonas são proteínas essenciais para a estrutura e organização do material genético nas células eucarióticas (Grunstein, 1997). Elas atuam agrupando o

DNA em unidades chamadas nucleossomos, contribuindo para a compactação da cromatina e, conseqüentemente, para o ajuste espacial do genoma no núcleo celular (Grunstein, 1997). Além de sua função estrutural, as histonas exercem um papel importante na regulação da expressão gênica por meio de modificações químicas que ocorrem, principalmente, em suas extremidades N-terminais (Grunstein, 1997). Essas alterações pós-traducionais, como a acetilação, a metilação e a fosforilação, influenciam a forma como o DNA é acessado pelas enzimas envolvidas na transcrição celular (Grunstein, 1997). Dependendo do tipo e da localização dessas modificações, a cromatina pode se tornar mais relaxada (eucromatina), favorecendo a ativação de genes, ou mais compacta (heterocromatina), dificultando a transcrição celular (Grunstein, 1997). Com isso, as histonas não apenas organizam o DNA, mas também participam ativamente do controle das funções celulares, afetando diretamente processos biológicos essenciais como o desenvolvimento, a diferenciação e a resposta a estímulos externos (Grunstein, 1997).

4.2.2 Acetilação e enzimas HDACs e HATs

De acordo com Santana e Godoy (2024), entre as diversas modificações pós-traducionais que ocorrem nas histonas, a acetilação, **Figura 4**, se destaca por seu papel essencial na modulação da estrutura da cromatina. Esse processo, que consiste na adição de grupos acetil a resíduos de lisina, contribui diretamente para o afrouxamento da compactação do DNA, favorecendo o acesso das enzimas transcricionais ao material genético. Esse equilíbrio é mantido pela ação oposta de duas famílias de enzimas: as histonas acetiltransferases (HATs), responsáveis por adicionar grupos acetil, e as histonas desacetilases (HDACs), que realizam a remoção desses grupos. Alterações na atividade ou expressão dessas enzimas podem comprometer a acetilação adequada das histonas, impactando negativamente a regulação da expressão gênica, um cenário comumente associado ao desenvolvimento de doenças como o câncer (Santana; Godoy, 2024).

Figura 4 – Acetilação e desacetilação das histonas.



Fonte: Sousa, 2023.

Entre essas enzimas, as HDACs demonstram uma maior associação com processos tumorais em comparação com as HATs, especialmente por sua capacidade de suprimir a atividade de genes essenciais à defesa celular (Sadeghnia, 2015). Estudos apontam que a superexpressão ou hiperatividade das HDACs em células neoplásicas leva à remoção excessiva de grupos acetil, tanto de histonas quanto de outras proteínas, o que resulta em uma cromatina mais compacta e na consequente inibição de genes envolvidos na regulação do ciclo celular, indução da apoptose e reparo do DNA (Sadeghnia, 2015). A presença elevada de diferentes classes de HDACs em diversos tipos de câncer, associada à hipoacetilação generalizada observada nessas células, reforça seu papel crítico na gênese tumoral (Sadeghnia, 2015). Com isso, os inibidores de HDAC (HDACi) surgem como alternativas terapêuticas promissoras, capazes de restaurar os níveis normais de acetilação, reativar genes supressores e inibir a progressão da doença, consolidando a importância dessas enzimas como alvos estratégicos no tratamento do câncer (Sadeghnia, 2015).

Nessa perspectiva, o estudo dos mecanismos que envolvem as histonas, suas modificações pós-traducionais e a atuação de enzimas como HATs e HDACs é de grande relevância para a sociedade porque fornece a base científica para compreender como os genes são regulados em condições normais e patológicas. Muitas doenças graves, especialmente o câncer, têm origem não apenas em

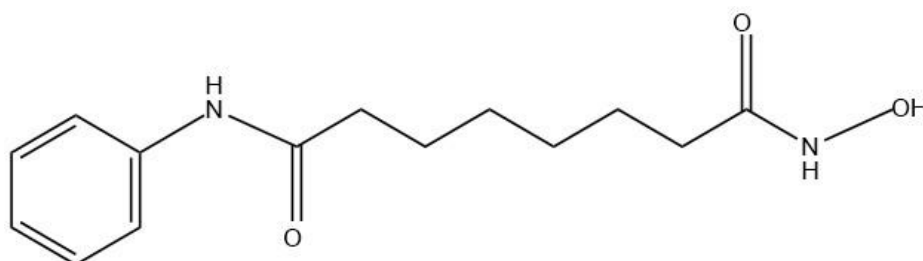
mutações genéticas, mas também em alterações epigenéticas que modificam a forma como o DNA é lido e interpretado pelas células. Ao entender como processos como acetilação e desacetilação influenciam a ativação ou silenciamento de genes, a ciência avança na identificação de marcadores diagnósticos mais precisos, possibilitando a detecção precoce de tumores e outras disfunções celulares. Esse conhecimento impacta diretamente a saúde pública, pois contribui para estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento.

4.3 VORINOSTAT

4.3.1 Histórico

O Vorinostat, **Figura 5**, quimicamente conhecido como ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA), é um inibidor da histona desacetilase (HDAC) que surgiu a partir do entendimento de que alterações nas enzimas HDAC, juntamente com mutações genéticas, desregulam a expressão e o genótipo celular, culminando em crescimento neoplásico (Bubna, 2015). Seu uso foi inicialmente aprovado pela agência reguladora americana (FDA) para tratar o linfoma cutâneo de células T (LCCT) quando a patologia persistia ou retornava após outras intervenções (Bubna, 2015). Atualmente, o Vorinostat é reconhecido como uma alternativa terapêutica eficaz e tolerável nesse cenário (Bubna, 2015). Contudo, devido aos seus múltiplos efeitos *in vivo* e *in vitro*, que incluem a supressão do crescimento e a indução da morte celular programada (apoptose) em células malignas, o inibidor continua sob investigação clínica para aplicação em monoterapia ou em combinação no tratamento de outras formas de câncer (Bubna, 2015).

Figura 5 - Estrutura química do Vorinostat (SAHA).



Fonte: O autor (2024).

4.3.2 Propriedades e aplicações

O Vorinostat, comercializado como Zolinza, é um fármaco que atua como inibidor das histonas desacetilases da classe I e II (Mann, 2015). Ele é um composto de baixo peso molecular (264,32 g/mol) pertencente à classe dos ácidos hidroxâmicos (Muvlava *et al.*, 2015). Em termos de solubilidade, o fármaco é classificado como ligeiramente solúvel em água (aproximadamente 0,19 mg/mL), mas demonstra solubilidade completa em solventes orgânicos como o dimetilsulfóxido (DMSO) e solubilidade moderada em etanol e acetona (Muvlava *et al.*, 2015). O perfil de acidez da molécula revela um pKa de aproximadamente 9,2, valor este atribuído à ionização do grupo ácido hidroxâmico (Muvlava *et al.*, 2015). Fisicamente, apresenta-se como um sólido cristalino com ponto de fusão situado entre 158 °C e 162 °C. Devido à sua natureza termossensível, o composto tende a sofrer degradação térmica antes de atingir um estado de ebulição estável, o que torna o ponto de ebulição uma grandeza de difícil mensuração experimental e de baixa relevância prática para fins farmacêuticos (Muvlava *et al.*, 2015).

Sua ação epigenética permite interferir na expressão gênica, sendo indicado no tratamento de certos tipos de câncer, como os linfomas cutâneos de células T em estágio avançado (Mann, 2015). O medicamento é administrado por cápsulas de liberação imediata. Estudos realizados em modelos animais revelaram efeitos adversos transitórios, como distúrbios gastrointestinais e hematológicos, além de potenciais impactos no desenvolvimento fetal (Mann, 2015).

Inicialmente utilizado em cânceres hematológicos, porém o vorinostat tem despertado interesse na pesquisa sobre tumores sólidos, como o câncer de mama e outros alvos não oncológicos (Wawruszak, 2021). Sua capacidade de interferir na estrutura da cromatina e genes silenciados contribui para a indução da apoptose, a redução da proliferação celular e a restauração da expressão de receptores hormonais (Wawruszak, 2021). Com isso, o fármaco tem sido avaliado como opção terapêutica tanto isoladamente quanto em combinação com outros tratamentos, especialmente em casos de resistência às terapias convencionais (Wawruszak, 2021). Dessa forma, o vorinostat surge como uma alternativa promissora no campo da oncologia epigenética, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens mais específicas e eficazes contra o câncer (Wawruszak, 2021).

4.3.3 Ação antitumoral

No contexto da atividade antitumoral do vorinostat, é essencial reconhecer que seus efeitos vão além da simples modificação da cromatina (Lee, Huang, 2013). Esse fármaco atua em diversos alvos celulares de forma simultânea, contribuindo de maneira integrada para a inibição do crescimento de células tumorais. Sua principal ação envolve a inibição das enzimas histona desacetilases (HDACs), o que aumenta os níveis de acetilação das histonas (Lee, Huang, 2013). Como consequência, a estrutura da cromatina se torna mais aberta, permitindo a reativação de genes supressores que estavam inativos em células cancerígenas (Lee, Huang, 2013).

Essa reativação genética influencia diretamente mecanismos como a parada do ciclo celular, indução da apoptose e intensificação de danos ao DNA, dificultando a multiplicação descontrolada das células tumorais (Lee, Huang, 2013). Além disso, o vorinostat regula a expressão de proteínas envolvidas em processos de crescimento celular, resposta ao estresse oxidativo, reparo de danos ao DNA e vias de sobrevivência, aumentando a vulnerabilidade das células malignas (Lee, Huang, 2013). Outro aspecto importante é sua capacidade de atuar sobre proteínas não histonas, como fatores de transcrição e proteínas de adesão celular, o que pode interferir diretamente na migração e capacidade de invasão das células tumorais (Lee, Huang, 2013). Esses efeitos, quando combinados, não apenas reduzem a taxa de proliferação celular, mas também dificultam a progressão e disseminação do tumor (Lee, Huang, 2013). Assim, o vorinostat demonstra um mecanismo multifacetado de ação, que o torna uma alternativa promissora na abordagem terapêutica de diferentes tipos de câncer, inclusive aqueles resistentes a tratamentos convencionais (Lee, Huang, 2013).

O estudo sobre os mecanismos antitumorais do vorinostat é de grande importância porque permite compreender como um único fármaco pode modular diversas vias celulares críticas para a sobrevivência e proliferação das células cancerígenas. Ao analisar de forma integrada seus efeitos sobre a cromatina, a expressão gênica, a indução de apoptose e a regulação de proteínas não histonas, torna-se possível identificar novas oportunidades terapêuticas e aperfeiçoar estratégias já existentes. Além disso, conhecer a amplitude de suas ações auxilia no desenvolvimento de combinações farmacológicas mais eficazes, especialmente para tumores resistentes aos tratamentos tradicionais. Assim, aprofundar-se no

funcionamento desse inibidor de HDAC contribui para o avanço da oncologia molecular e para o delineamento de terapias mais precisas, seguras e direcionadas às necessidades clínicas atuais.

4.4 ESTUDOS QUÍMICOS E ANALÍTICOS DO VORINOSTAT

4.4.1 Rotas de síntese do vorinostat

A síntese do Vorinostat, tradicionalmente baseou-se em metodologias de química orgânica clássica, mas tem evoluído significativamente com o advento de técnicas mais sustentáveis e eficientes, como a química em fluxo contínuo (Annunziata *et al.*, 2025). As rotas de produção visam essencialmente a incorporação de um grupo hidroxâmico (ácido N-hidroxi-octanodiamida) na cadeia do ácido suberoil anilida (suberanilida), um derivado do ácido subérico (Annunziata *et al.*, 2025). Segundo Annunziata *et al.* (2025), para aprofundar a discussão sobre a síntese do Vorinostat (SAHA), é fundamental distinguir a abordagem química tradicional (Método da Batelada), frequentemente ineficiente, da rota quimioenzimática em fluxo contínuo, mais moderna e sustentável. As rotas de síntese são, essencialmente, caminhos para introduzir o grupo hidroxâmico crucial na cadeia do ácido suberoil, a partir de um precursor comum, a suberanilida.

A rota de síntese química clássica, ou seja, método da batelada do Vorinostat (ácido N-hidroxi-octanodiamida) é um processo sequencial realizado em reatores de batelada, caracterizado por condições de reação que podem ser severas (Annunziata *et al.*, 2025). O processo se inicia com a conversão do ácido subérico em seu derivado, a suberanilida (Annunziata *et al.*, 2025). A principal etapa de formação é a hidroxamação, onde o éster metílico da suberanilida (metil suberanilato) reage com cloridrato de hidroxilamina e forma o grupo hidroxâmico. Etapa essa, que exige a presença de uma base forte (como metóxido de sódio) e um solvente polar (geralmente metanol) (Annunziata *et al.*, 2025). A necessidade de operar sob pH elevado e temperaturas elevadas, somada aos longos tempos de reação (~16 h), torna a rota em batelada ineficiente (Annunziata *et al.*, 2025). Estas condições promovem reações laterais de hidrólise do éster, resultando na formação de subprodutos de ácido carboxílico e, conseqüentemente, na diminuição do rendimento e no aumento dos custos de purificação do Vorinostat (Annunziata *et al.*, 2025).

A abordagem quimioenzimática em fluxo contínuo representa uma evolução significativa em termos de química verde e eficiência industrial, simplificando o processo a duas etapas principais a partir do precursor suberanilida (Annunziata *et al.*, 2025). Esta rota integra uma etapa enzimática com uma reação química otimizada em um sistema de fluxo contínuo (Annunziata *et al.*, 2025). A primeira etapa é a esterificação quimioenzimática, no qual a reação inicial é a conversão do grupo ácido carboxílico da suberanilida em éster metílico correspondente (metil suberanilato). O diferencial desta etapa é a utilização da lipase imobilizada (Novozym 435) como biocatalisador, que confere alta seletividade e eficiência (Annunziata *et al.*, 2025). A reação ocorre sob fluxo contínuo e utiliza o carbonato de dimetila (DMC), um reagente ecologicamente favorável, que serve tanto como agente metilante quanto como solvente, eliminando a necessidade de catalisadores ácidos ou básicos (Annunziata *et al.*, 2025). A operação a 80 °C sob fluxo resulta em uma conversão limpa e de alto rendimento para o metil suberanilato (Annunziata *et al.*, 2025).

Na segunda etapa, ocorre a hidroxamação otimizada, onde o produto da primeira etapa é submetido à hidroxamação, onde reage com cloridrato de hidroxilamina e metóxido de sódio em metanol, da mesma forma que na rota clássica, mas crucialmente, dentro de um reator de fluxo contínuo (Annunziata *et al.*, 2025). A tecnologia de fluxo contínuo permite um controle cinético excepcional, incluindo a mistura instantânea dos reagentes e o manejo preciso da temperatura (Annunziata *et al.*, 2025). Este controle rigoroso permite reduzir o tempo total de residência dos reagentes no reator para poucas horas (comparado a ~16 h no método em batelada), minimizando a formação de impurezas por hidrólise e maximizando a pureza e o rendimento do produto final, o Vorinostat (Annunziata *et al.*, 2025). Em suma, a transição da síntese em batelada para a quimioenzimática em fluxo contínuo não apenas reduz o número de etapas e o tempo total de produção, mas também substitui solventes e catalisadores agressivos por enzimas e reagentes mais sustentáveis, alinhando-se aos princípios da química verde na produção de um importante agente anticancerígeno.

4.4.2 Métodos analíticos quantitativos para o vorinostat

O vorinostat é amplamente reconhecido como o primeiro inibidor de histona desacetilase (HDAC) aprovado, com sua atuação sendo investigada através de

metodologias analíticas robustas para garantir a sua eficácia terapêutica (Subramanian *et al.*, 2017). Dois estudos encontrados, residem na validação de ensaios de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS) para a determinação do fármaco SAHA em fluídos biológicos (Liu *et al.*, 2014; Mohamed *et al.*, 2012). Conforme Mohamed *et al.* (2012) propuseram, foi desenvolvido um ensaio LC-MS simples para quantificar o SAHA no soro e na urina de ratos, aplicando-o com sucesso em um estudo pré-clínico de farmacocinética, que é fundamental para compreender a absorção e eliminação do medicamento no organismo. De forma complementar, Liu *et al.* (2014), desenvolveu e validou um método utilizando a cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas tandem (LC-MS/MS) para a quantificação do SAHA e seus metabólitos no plasma e em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) humanas. Estes estudos destacaram a importância do acesso intracelular do vorinostat para que ele possa exercer seus efeitos epigenéticos, estabelecendo uma relação direta entre a concentração intracelular eficaz e a inibição da atividade da HDAC.

Outros estudos sobre métodos quantitativos para o SAHA exploraram sua atuação em cenários terapêuticos e com mecanismos distintos, utilizando técnicas quantitativas para validar suas conclusões (Patel *et al.*, 2008; Subramanian *et al.*, 2017). Em um cenário oncológico de terapia combinada, a ação do vorinostat foi monitorada através de um método quantitativo por LC-MS/MS de fase reversa, desenvolvido especificamente para a determinação simultânea de vorinostat (SAHA) e do agente antineoplásico decitabina no plasma humano (Patel *et al.*, 2008). A validação deste método garante a precisão necessária para o suporte de estudos farmacocinéticos clínicos de terapias que utilizam a combinação dos dois medicamentos (Patel *et al.*, 2008). Em contrapartida, outro estudo foca na doença de Niemann-Pick Tipo C1 (NPC1), a atuação do vorinostat em restaurar a homeostase do colesterol em fibroblastos deficientes não foi avaliada pela concentração da droga, mas sim por uma análise proteômica comparativa quantitativa (Subramanian *et al.*, 2017). Este método revelou que a ação do vorinostat modula a expressão de diversas proteínas em vias celulares (como enovelamento, tráfego e degradação de proteínas), sugerindo que o fármaco age corrigindo o defeito da proteína NPC1 mutante por meio de mecanismos mais amplos que a simples inibição epigenética (Subramanian *et al.*, 2017).

A validação de métodos analíticos robustos, como por LC/MS e LC-MS/MS, é essencial para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, permitindo o monitoramento preciso das concentrações do vorinostat e de seus metabólitos no organismo (incluindo níveis intracelulares), o que é vital para correlacionar a dose administrada com a resposta biológica (inibição da HDAC) e evitar toxicidade. Além disso, a investigação de seu mecanismo em contextos distintos, como em terapias combinadas e doenças raras (NPC1), expande o potencial de aplicação do vorinostat para além da oncologia, impulsionando a pesquisa translacional e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas baseadas na modulação epigenética e no controle da homeostase proteica.

4.5 TÉCNICAS ELETROQUÍMICAS: FUNDAMENTOS E POTENCIALIDADES UTILIZANDO O VORINOSTAT

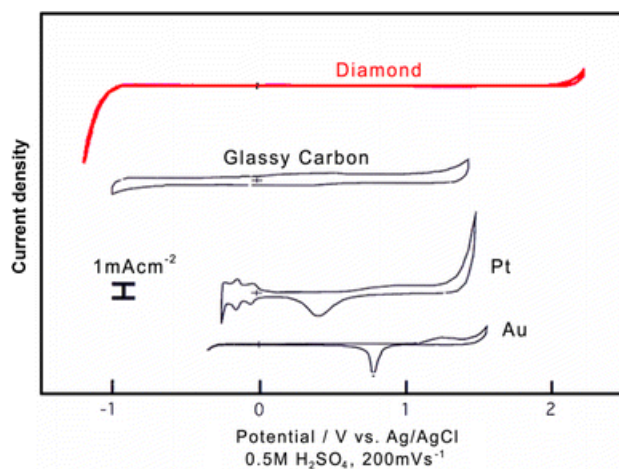
4.5.1 Fundamentos

As técnicas voltamétricas representam uma das abordagens mais relevantes dentro do campo da eletroanálise, destacando-se pela sua alta sensibilidade, seletividade e versatilidade na investigação de processos redox (Brett; Oliveira-Brett, 1993; Oliveira-Brett *et al.*, 2019). Essas técnicas fazem parte do grupo das análises eletroanalíticas, que se baseiam na relação entre corrente elétrica e potencial aplicado em um sistema eletroquímico (Brett; Oliveira-Brett, 1993; Oliveira-Brett *et al.*, 2019). Nas voltametrias, a corrente gerada é monitorada enquanto o potencial do eletrodo de trabalho é variado de maneira controlada, permitindo identificar e quantificar espécies eletroativas (Brett; Oliveira-Brett, 1993; Oliveira-Brett *et al.*, 2019). Dentre suas vantagens, destaca-se a capacidade de fornecer informações tanto qualitativas quanto quantitativas com rapidez e precisão, mesmo em amostras complexas ou com analitos em baixas concentrações, se mostrado fundamentais no desenvolvimento de sensores eletroquímicos, no monitoramento ambiental, na indústria farmacêutica e em aplicações biomédicas (Scogin, Eisenberg, 2014).

Em análises eletroquímicas, diferentes tipos de eletrodos de trabalho são utilizados, em suas fabricações são comuns materiais sólidos que apresentam boa condutividade, estabilidade eletroquímica e química, larga janela de potencial e reprodutibilidade (Swain, 2007). Os eletrodos de trabalho de carbono são muito utilizados, podendo ser encontrados com diferentes microestruturas como o grafite,

carbono vítreo, fibra de carbono, nanotubos, diamante e em eletrodos impressos (Paimard; Ghasali; Baeza, 2023; Swain, 2007). Dentre os eletrodos de carbono, o eletrodo de carbono vítreo (GCE) é o mais comum, onde o carbono encontrasse microestruturalmente isotrópico apresentando na hibridização sp^2 . As principais vantagens do GCE são sua impermeabilidade para gases e líquidos, sua dureza mecânica, o que permite o polimento da sua superfície (Swain, 2007), além de apresentar uma larga faixa de potencial anódica (**Figura 6**).

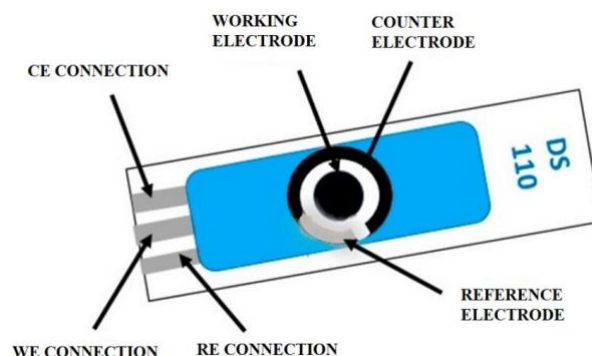
Figura 6 - Janela de potencial de eletrodos sólidos.



Fonte: Einaga, 2010.

Outro eletrodo de carbono que vem ganhando destaque é o eletrodo impresso de carbono (SPCE) (**Figura 7**) é um eletrodo que vem sendo cada vez mais utilizado em análises eletroquímicas (Ferrari; Rowley-Neale; Banks, 2021). A microestrutura do SPCE juntamente com o avanço em instrumentos de eletroanálises miniaturizados, apresentam a possibilidade de análises em campo, reduzindo a necessidade de preparação e transporte de amostras para o laboratório, permitindo um ganho de tempo e diminuindo o risco de contaminação de amostras (Ferrari; Rowley-Neale; Banks, 2021). O SPCE também apresenta outras vantagens como baixo custo, alta sensibilidade, alta precisão, alta reprodutibilidade, além disso, é possível adicionar efeitos catalíticos no material utilizado na construção do SPCE (Ferrari; Rowley-Neale; Banks, 2021; Paimard; Ghasali; Baeza, 2023).

Figura 7 - Esquema da estrutura típica de um eletrodo impresso.



Fonte: Paimard; Ghasali; Baeza (2023).

A voltametria cíclica (CV) é uma técnica eletroquímica dinâmica bastante empregada para analisar o comportamento redox de substâncias eletroativas (Bard, Faulkner, 2001). O método consiste na aplicação de um potencial que varia linearmente em forma de rampa triangular, fazendo com que o sistema seja forçado a oxidar e, em seguida, reduzir o analito, enquanto se registra a corrente gerada (Bard, Faulkner, 2001). O gráfico resultante, conhecido como voltamograma, apresenta picos característicos de oxidação e redução, cujas posições e intensidades estão relacionadas à natureza do processo eletroquímico, à concentração da espécie analisada e à velocidade da reação (Bard, Faulkner, 2001). Na CV, a corrente resultante dos processos de oxidação e redução está diretamente relacionada à concentração da espécie eletroativa presente na solução (Bard, Faulkner, 2001).

Essa dependência é descrita matematicamente pela equação de Randles–Sevcik, aplicável tanto a sistemas reversíveis quanto irreversíveis. No caso de reações irreversíveis, a corrente de pico anódico (I_{pa}) pode ser estimada pela equação: $I_{pa} = 2,99 \times 10^5 n (\alpha_c + n)^{1/2} A_e D_0^{1/2} C_0 v^{1/2}$, onde I_{pa} é a corrente de pico em ampéres (A), n representa o número total de elétrons envolvidos na reação, A_e é a área eletroativa do eletrodo (cm^2), D_0 é o coeficiente de difusão (cm^2/s), C_0 é a concentração do analito (mol/cm^3), v é a velocidade de varredura (V/s), n' é o número de elétrons na etapa limitante da reação e α_c é o coeficiente de transferência de carga (Brett; Oliveira-Brett, 1993; Compton; Banks, 2018). Este último pode ser determinado por meio da equação: $|E_{p1a} - E_{p1a}/2| = 47,7 / (\alpha_c n')$, onde E_{p1a} é o potencial do pico de oxidação e $E_{p1a}/2$ o potencial correspondente à metade da corrente de pico. A análise dessas

relações permite compreender a cinética do processo eletroquímico e avaliar a eficiência do eletrodo em diferentes condições experimentais (Oliveira et al., 2007).

A voltametria de pulso diferencial (DPV) é uma técnica eletroquímica de alta sensibilidade que permite a detecção de analitos em baixíssimas concentrações (Brett, Oliveira-Brett, 1993). Seu funcionamento baseia-se na aplicação de uma rampa de potencial com pulsos superpostos em intervalos regulares, sendo a corrente registrada antes e depois de cada pulso (Brett, Oliveira-Brett, 1993). A subtração desses dois valores gera uma corrente diferencial, majoritariamente relacionada à reação faradaica, pois a contribuição da corrente capacitiva é minimizada devido à sua rápida dissipação (Brett, Oliveira-Brett, 1993). Essa característica proporciona picos de corrente bem definidos e com formato simétrico, cuja altura está diretamente relacionada à concentração da espécie analisada (Brett, Oliveira-Brett, 1993). Devido à sua capacidade de reduzir o ruído e melhorar a resolução, a DPV é amplamente utilizada em análises de traços, especialmente na detecção de metais pesados e compostos biológicos em meios complexos (Scholz, 2013).

Em sistemas eletroquímicos que operam com pequenas amplitudes de pulso, a análise da largura do pico de corrente à meia altura ($W_{1/2}$) fornece informações valiosas sobre os processos de transferência eletrônica (Brett, Oliveira-Brett, 1993). Especificamente, essa largura está inversamente relacionada ao número de elétrons transferidos na reação (n). Essa relação é expressa pela equação $W_{1/2} = 90/n$, o que permite, de forma prática, estimar o valor de (n) a partir das características do voltamograma. Esse parâmetro é especialmente útil em estudos de mecanismos eletroquímicos e na caracterização de novas espécies eletroativas, pois fornece um dado quantitativo sobre a transferência de carga durante o processo redox (Brett, Oliveira-Brett, 1993).

A voltametria de onda quadrada (SWV) é uma técnica eletroanalítica precisa que combina uma sequência de pulsos de potencial em forma de onda quadrada com uma variação escalonada do potencial (Brett, Oliveira-Brett, 1993). A cada degrau, dois pulsos de sinais opostos são aplicados, e as correntes são medidas ao final de cada um (Brett, Oliveira-Brett, 1993). A diferença entre essas leituras resulta em uma corrente predominantemente faradaica, já que a contribuição capacitiva tende a se anular (Brett, Oliveira-Brett, 1993). Os picos gerados possuem forma característica, e suas propriedades, como posição, intensidade e largura, refletem o comportamento

redox e a cinética da espécie estudada (Mirceski, Skrzypek, Stojanov, 2007). Nessa técnica a corrente é registrada ao final de cada pulso, tanto na direção direta, quanto na reversa da varredura de potencial (Brett, Oliveira-Brett, 1993).

Essa abordagem permite, assim como na DPV, reduzir significativamente a interferência da corrente capacitiva na resposta total, favorecendo a precisão das medidas (Brett, Oliveira-Brett, 1993). Além disso, a separação entre as correntes diretas e reversas permite avaliar a reversibilidade dos processos redox analisados (Brett; Oliveira-Brett, 1993; Pacheco et al., 2013). Um dos principais diferenciais da SWV é sua elevada velocidade de aquisição de dados, pois permite a aplicação de frequências de onda quadrada entre 1,00 e 100,00 Hz, o que resulta em velocidades de varredura da ordem de 100,00 a 1000,00 mV/s, muito superiores às da DPV, cuja faixa típica é de 1,00 a 10,00 mV/s. Isso torna a SWV uma técnica extremamente eficiente para análises rápidas e sensíveis, especialmente em sistemas com baixo tempo de resposta eletroquímica (Brett; Oliveira-Brett, 1993).

4.5.2 Análises eletroquímicas do vorinostat

A análise das propriedades de óxido-redução de substâncias biologicamente relevantes é capaz de revelar dados cruciais sobre seus efeitos terapêuticos, a forma como são metabolizadas no organismo, seu modo de atuação biológica e, ainda, possibilitar sua quantificação em formulações farmacêuticas e amostras biológicas (Vais; Karimian; Heli, 2018). Vais, Karimian e Heli (2018) realizaram um estudo sobre a eletro-oxidação e a determinação amperométrica do Vorinostat (SAHA). A metodologia envolveu a utilização de um eletrodo de ouro modificado com nanocamadas de ouro hierárquicas em forma de folha (LN-Au). A síntese foi realizada pelo método potencioestático, utilizando cloreto de colina como agente direcionador de forma. A morfologia da superfície modificada, denominada Au/LN-Au, foi confirmada por FESEM, revelando camadas semelhantes a folhas com espessura inferior a 100 nm. Essas nanocamadas são compostas por conjuntos de nanopartículas com 220 nm de diâmetro. O eletrodo Au/LN-Au demonstrou ter uma área de superfície real aproximadamente 1,4 vezes maior do que o eletrodo de ouro sem modificação, um fator que contribui para aprimorar a sensibilidade do sensor (Vais, Karimian, Heli, 2018).

Para o estudo do comportamento eletroquímico do Vorinostat foi utilizada a técnica de voltametria cíclica (CV) em solução tampão de fosfato a pH 7,40. Dessa forma, foi investigado que o SAHA é oxidado na superfície do eletrodo em um processo irreversível. O eletrodo modificado (Au/LN-Au) demonstrou uma atividade catalítica superior em comparação com o eletrodo sem modificação (Au). No Au/LN-Au, o Vorinostat foi eletro-oxidado em um potencial de pico de 455,00 mV, o que representa uma diminuição de ~200 mV em comparação com o pico no eletrodo de Au liso ~655 mV. Além disso, a corrente de pico no eletrodo modificado foi 1,4 vezes maior, confirmando o aprimoramento cinético e termodinâmico da eletro-oxidação. A oxidação do SAHA está relacionada à porção hidroxilamina N-substituída em sua estrutura (Vais, Karimian, Heli, 2018).

Com base nesses resultados, o sensor foi otimizado para a determinação do SAHA usando a técnica de amperometria. O eletrodo Au/LN-Au apresentou uma resposta rápida e linear para incrementos sucessivos do SAHA. A curva de calibração foi estabelecida na faixa de 4,00 a 52,00 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A sensibilidade de calibração obtida foi de 7,70 $\mu\text{A mol L}^{-1}$ e o limite de detecção (LOD) foi de 1,40 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (Vais, Karimian, Heli, 2018). A repetibilidade e reprodutibilidade do método foram confirmadas, apresentando baixos valores de Desvio Padrão Relativo (RSD) em ensaios intra e interdiários. O método amperométrico também foi aplicado com sucesso para a determinação do SAHA em cápsulas farmacêuticas, visando o controle de qualidade, indicando a ausência de interferência de excipientes comuns e fornecendo alta precisão e exatidão para a análise de fármacos (Vais, Karimian, Heli, 2018).

Diante da constatação de que o Vorinostat (SAHA) ainda não teve seu comportamento oxidativo completamente explorado, considerando que os estudos existentes sobre sua eletro-oxidação frequentemente negligenciam o emprego de técnicas voltamétricas de pulso (reconhecidas por sua elevada sensibilidade) e a utilização do eletrodo de carbono vítreo (conhecido por sua robustez e estabilidade). Dessa forma, como perspectiva de futuros trabalhos, surge a seguinte questão: "É possível verificar novos aspectos sobre o comportamento oxidativo do SAHA, utilizando técnicas eletroquímicas como as voltamétricas, voltametria cíclica (CV), voltametria de pulso diferencial (DPV) e voltametria de onda quadrada (SWV) e a técnica de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIS), em diferentes meios aquosos, com distintos valores de pHs, sobre eletrodos de carbono, como o eletrodo

de carbono vítreo (GCE), o eletrodo de diamante dopado com boro (BDDE), o eletrodo impresso de carbono (SPCE) e biossensores de DNA?". Novos aspectos acerca da reatividade oxidativa do SAHA frente a biomoléculas e processos bioquímicos podem ser esclarecidos utilizando técnicas eletroquímicas. Além dessas técnicas apresentarem, altas potencialidades para a detecção sensível, seletiva e de baixo custo do SAHA no organismo, visando uma melhor compreensão da farmacodinâmica do SAHA.

4.6 PERSPECTIVAS FUTURAS DE APLICAÇÃO DO VORINOSTAT

4.6.1 Potencial de aplicação do vorinostat em doenças não oncológicas

De acordo com Gay *et al.* (2022), é possível compreender que o vorinostat tem sido investigado como parte de estratégias de “choque e eliminação” para o tratamento do HIV. Esse fármaco, um inibidor de histona desacetilase (HDAC), atua revertendo a latência viral, estimulando a expressão do HIV em células CD4+ que permanecem silenciosamente infectadas mesmo sob terapia antirretroviral (TARV). No estudo, o vorinostat foi administrado de forma intermitente, pois doses espaçadas já haviam mostrado capacidade de aumentar a expressão de RNA viral associado às células sem causar toxicidade significativa. Essa reativação é essencial porque, ao forçar o vírus a se expressar, busca-se tornar as células infectadas detectáveis e elimináveis pelo sistema imune ou por terapias adicionais.

No ensaio clínico analisado, o SAHA foi combinado ao anticorpo amplamente neutralizante VRC07-523LS, com a hipótese de que a indução da expressão viral (pelo SAHA) seguida da neutralização ou eliminação das células infectadas (pelo anticorpo) poderia reduzir o reservatório latente de HIV. Embora alguns participantes tenham apresentado aumentos mensuráveis de RNA viral celular após o uso do SAHA, confirmando que o fármaco realmente promoveu reversão de latência, essa ativação não resultou em redução evidente dos principais marcadores de reservatório, como o vírus competente para replicação (avaliado por QVOA) ou o DNA proviral intacto (medido por IPDA). Os autores sugerem que, apesar da atividade biológica do vorinostat, a magnitude dessa indução pode ter sido insuficiente para permitir uma eliminação eficiente das células infectadas (Gay *et al.* 2022).

Nessa perspectiva, o estudo demonstra que o SAHA é uma ferramenta promissora para reverter a latência do HIV, mas, isoladamente ou mesmo combinado

ao anticorpo neutralizante testado, ainda não alcança o impacto necessário para reduzir de forma significativa o reservatório viral. Esses achados reforçam que, embora o vorinostat exerça os efeitos esperados na ativação da expressão viral, novas estratégias, como agentes de latência mais potentes ou intervenções imunes mais eficazes, serão necessárias para que essa abordagem contribua de maneira decisiva para a cura funcional do HIV.

Outro estudo que merece destaque, foi o recém realizado por Kaur *et al.* (2025), no qual o vorinostat, como inibidor da histona desacetilase (HDAC), atua no tratamento da psoríase modulando a expressão de genes e induzindo a apoptose dos queratinócitos, apresentando um potencial terapêutico confirmado por modelos *in vitro* e *in vivo*. Para otimizar a sua aplicação, o fármaco foi encapsulado em nanopartículas poliméricas (PNPs) e incorporado em um gel para uso tópico. A eficácia superior dessa nova formulação (Gel SAHA PNP) foi comprovada através de métodos analíticos robustos. A liberação sustentada do vorinostat por até 72 horas (*in vitro*) foi confirmada por estudos cinéticos, superando a liberação rápida do fármaco livre.

A retenção dérmica foi avaliada, mostrando que o Gel SAHA PNP aumentou em aproximadamente cinco vezes a quantidade de vorinostat retida na camada mais profunda da pele, garantindo uma ação mais localizada (Kaur *et al.*, 2025). *In vivo*, a eficácia foi demonstrada pela redução significativa da Pontuação PASI (Índice de Gravidade e Área da Psoríase) no modelo de camundongos induzidos por Imiquimod. A histopatologia detalhada das seções de pele confirmou a melhora, indicando a maior redução nos parâmetros inflamatórios característicos da psoríase. Além disso, a imuno-histoquímica (marcador Ki-67) indicou uma redução significativa da hiperproliferação de queratinócitos, validando a eficácia superior da nanoformulação no controle da doença (Kaur *et al.*, 2025).

Esse estudo demonstra uma estratégia inovadora para potencializar a eficácia do vorinostat no tratamento da psoríase, superando limitações associadas ao uso convencional do fármaco. Ao encapsular o vorinostat em nanopartículas poliméricas e incorporá-lo em um gel tópico, os autores conseguiram aprimorar características essenciais para a terapia cutânea, como liberação sustentada, maior penetração e retenção dérmica, além de reduzir potencialmente efeitos sistêmicos. A combinação de evidências *in vitro* e *in vivo* fortalece a robustez do trabalho, mostrando não apenas o mecanismo molecular aprimorado, como a modulação epigenética e a redução da

proliferação celular, mas também a real tradução desses efeitos em melhora clínica mensurável no modelo animal. Assim, o estudo contribui significativamente para o campo da nanotecnologia farmacêutica aplicada a doenças inflamatórias da pele, oferecendo uma alternativa promissora e mais eficaz para o manejo da psoríase.

4.6.2 O lugar do vorinostat no cenário de novos inibidores de HDAC

O vorinostat (SAHA) ocupa um papel central e pioneiro no desenvolvimento da terapia epigenética baseada em inibidores de HDAC (Tan *et al.*, 2010). Por ter sido o primeiro composto dessa classe aprovado pela FDA para o tratamento do linfoma cutâneo de células T (CTCL), ele estabeleceu o marco inicial que comprovou, na prática clínica, que modular a acetilação de histonas pode reverter padrões aberrantes de expressão gênica associados a tumores (Tan *et al.*, 2010). Essa validação clínica abriu caminho para a expansão acelerada do campo, incentivando a investigação de novas moléculas com maior seletividade, menor toxicidade e potencial de atuação em diferentes neoplasias (Tan *et al.*, 2010). Assim, o SAHA funciona não apenas como uma opção terapêutica consolidada, mas também como referência para comparação na busca por fármacos mais potentes e específicos (Tan *et al.*, 2010).

No cenário atual, marcado por mais de uma dezena de novos inibidores de HDAC em ensaios clínicos, como panobinostato, romidepsina, belinostat, ITF2357, MGCD0103 e MS-275, o SAHA mantém relevância ao servir de parâmetro de eficácia, segurança e mecanismos de ação (Tan *et al.*, 2010). Embora os novos compostos frequentemente apresentem perfis diferenciados, como seletividade para subclasses específicas de HDAC ou combinações terapêuticas promissoras, o SAHA continua sendo o “padrão histórico” que demonstrou a viabilidade clínica dessa estratégia (Tan *et al.*, 2010). Além disso, seu uso possibilitou a compreensão mais profunda da relação entre hiperacetilação de histonas, reativação de genes supressores tumorais e indução de apoptose, conhecimentos que fundamentam o desenho racional dos novos agentes (Tan *et al.*, 2010).

Dessa forma, o lugar do SAHA no cenário contemporâneo não é apenas o de um fármaco estabelecido, mas o de um catalisador científico que impulsionou a criação de novas gerações de inibidores de HDAC, como: o Belinostat, o Panobinostat, o Romidepsina, o Chidamide, o Quidartinostat e o Santacruzamate. Mesmo diante de agentes mais recentes e seletivos, ele permanece essencial tanto

como referência terapêutica quanto como peça-chave na construção do conhecimento que sustenta o avanço contínuo dessa classe de medicamentos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente monografia permitiu reunir, analisar e discutir de forma integrada os principais fundamentos científicos relacionados ao Vorinostat (SAHA), destacando seu papel como um dos mais relevantes inibidores de histona desacetilase (HDACs) empregados na terapêutica oncológica moderna. Ao longo do trabalho, observou-se que o avanço no entendimento das alterações epigenéticas, especialmente aquelas envolvendo a acetilação e desacetilação das histonas, foi decisivo para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas mais específicas e eficazes no combate ao câncer. Nesse contexto, o SAHA representa um marco importante na medicina, uma vez que atua diretamente na modulação da cromatina e na reativação de genes cruciais para o controle do ciclo celular, reparo do DNA e indução da apoptose.

Verificou-se que, embora o Vorinostat tenha sido aprovado principalmente para o tratamento do linfoma cutâneo de células T, suas propriedades químicas e biológicas o tornam candidato promissor para aplicações em outros tipos de neoplasias e até mesmo em doenças não oncológicas. A diversidade de estudos que investigam suas interações moleculares, seu mecanismo antitumoral multifatorial e seu comportamento frente a diferentes condições biológicas reforça seu potencial de ampliar horizontes terapêuticos no futuro. No entanto, também ficam claras as limitações que ainda precisam ser superadas, especialmente no que diz respeito à sua estabilidade, efeitos adversos e necessidade de maior seletividade.

Além dos aspectos farmacológicos, esta monografia evidenciou a relevância das técnicas eletroquímicas como ferramentas emergentes e altamente sensíveis para a análise, detecção e compreensão do comportamento redox do SAHA. A literatura revisada aponta que, apesar dos avanços obtidos com eletrodos modificados e técnicas convencionais como voltametria cíclica e amperometria, ainda há espaço vasto para investigações mais profundas utilizando eletrodos de carbono, técnicas de pulso e espectroscopia de impedância eletroquímica. Tais métodos podem elucidar novas características da reatividade oxidativa do fármaco, contribuindo não apenas para o aprimoramento de sua análise em formulações farmacêuticas, mas também para o entendimento de sua farmacodinâmica e possíveis interações no ambiente biológico.

É mister, portanto, que o Vorinostat permanece como um composto de elevado interesse científico e clínico. Seu estudo contínuo é essencial para ampliar a eficácia dos tratamentos epigenéticos, desenvolver métodos analíticos mais robustos e proporcionar melhorias significativas na qualidade de vida de pacientes oncológicos. As lacunas identificadas no conhecimento atual abrem portas para pesquisas futuras, especialmente aquelas envolvendo abordagens eletroanalíticas inovadoras e investigações sobre novas aplicações terapêuticas. Assim, este trabalho contribui para a consolidação do SAHA como um agente multifuncional de relevância crescente no cenário farmacêutico e biomédico contemporâneo.

REFERÊNCIAS

- ALEIXO, L. M. Licenciado sob Creative Commons (BY-NC-SA). Voltametria: conceitos e técnicas. **Chemkeys**, p. 1–21, 2003.
- ANNUNZIATA, F., *et al.* Streamlining Vorinostat Synthesis: A Chemoenzymatic Continuous Flow Approach. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim: Wiley-VCH GmbH, v. 2025, n. 28, e202500178, 2025
- BARD, Allen J.; FAULKNER, Larry R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- BRETT, C. M. A.; OLIVEIRA-BRETT, A. M. **Electrochemistry: Principles, Methods, and Applications**. Oxford University Press, 1993.
- BUBNA, A. K. Vorinostat — Uma Visão Geral. Revista Indiana de Dermatologia, **Indian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 4, p. 419, jul./ago. 2015.
- CASTRO, D. L. V.; SANTOS, V. L. C. G.; MATSUBARA, M. G. Artigo de atualização- linfoma cutâneo: um câncer de pele pouco conhecido. **Estima–Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, v. 13, n. 4, 2015.
- COMPTON, R. G.; BANKS, C. E. **Understanding Voltammetry**. 3rd ed. London: Imperial College Press, 2018.
- COSTA, C. S. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção. **Diagn Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 206-8, 2012.
- EINAGA, Y. Diamond electrodes for electrochemical analysis. **Journal of applied electrochemistry**, v. 40, p. 1807-1816, 2010.
- FERRARI, A. G.; ROWLEY-NEALE, S. J.; BANKS, C. E. Screen-printed electrodes: Transitioning the laboratory in-to-the field. **Talanta Open**, v. 3, p. 100032, 2021.
- GAY C. L. *et al.*, Infecção latente estável pelo HIV e viremia de baixo nível apesar do tratamento com o anticorpo amplamente neutralizante VRC07-523LS e o agente de reversão da latência Vorinostat, **The Journal of Infectious Diseases**, Volume 225, Edição 5, 1 de março de 2022, Páginas 856–861,
- GRUNSTEIN, M. Histonas e regulação gênica. **Investigação e Ciência**, v. 45, p. 1–9, dez. 1997.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011. 128 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/control_cancer/. Acesso em: 16 jan. 2026.

IWAMOTO, M. Clinical pharmacology profile of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor. **Cancer Chemother Pharmacol**, Berlin Heidelberg, v. 71, p. 493–508, 3 jul. 2013.

KAUR, T. *et al.* Gel de nanopartículas poliméricas de vorinostat: uma terapia promissora para o tratamento da psoríase. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 2025.

LEE, J.; HUANG, S. R. Cancer Epigenetics: Mechanisms and Crosstalk of a HDAC Inhibitor, Vorinostat. **Chemotherapy (Los Angel)**, v. 2, n. 111, p. 14934, 5 jun. 2013.

LIU, L. *et al.* Quantification of vorinostat and its main metabolites in plasma and intracellular vorinostat in PBMCs by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and its relation to histone deacetylase activity in human blood. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, Amsterdam, v. 964, p. 212-221, 1 ago. 2014.

MANN, B. S. *et al.* Vorinostat para tratamento de manifestações cutâneas de linfoma cutâneo de células T avançado: Relatório da FDA. **Cancer Research**, v. 13, n. 8, p. 2318–2322, 2007.

MARTIN, Peter; LEONARD, John P. Linfoma cutâneo de células T (Micose fungoide; síndrome de Sézary). In: Manual MSD – Versão para Profissionais de Saúde. Revisado/corrigido: mar. 2024.

MENDITI, K.; KANG, Hye. O papel das proteínas histonas nas neoplásicas hematológicas. **Histonas e Neoplásicas Hematológicas**, p. 453–460, 4 abr. 2007.

MIRCESKI, Valentin; SKRZYPEK, Sławomira; STOJANOV, Leon (Eds.). **Square-wave voltammetry: theory and application**. 1. ed. Berlin; Heidelberg: Springer, 2007.

MOHAMED, E. A. *et al.* Na LC/MS Assay for Analysis of Vorinostat in Rat Serum and Urine: Application to a Pre-Clinical Pharmacokinetic Study. **Journal of Chromatography & Separation Techniques**, Hyderabad, v. 3, n. 1, p. 118, 2012.

MUVVALA, Sudhir *et al.* Vorinostat—An Overview. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 1-5, ago. 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4533557/>. Acesso em: 16 jan. 2026.

, S. C. B. *et al.* Estudo voltamétrico da eletrooxidação da dopamina utilizando eletrodo de carbono vítreo modificado com poli(ácido glutâmico). **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 281–286, 2007.

PACHECO, W. F. *et al.* Voltametrias: uma breve revisão sobre os conceitos. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 5, n. 4, p. 516–537, jul./ago. 2013.

PAIMARD, G.; GHASALI, E.; BAEZA, M. Screen-Printed Electrodes: Fabrication, Modification, and Biosensing Applications. **Chemosensors**, v. 11, n. 2, p. 113, 2023.

PATEL, K., GUICHARD, S. M., JODRELL, D. I. Simultaneous determination of decitabine and vorinostat (Suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) by liquid chromatography tandem mass spectrometry for clinical studies. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, Amsterdam, v. 863, n. 1, p. 19-25, 15 fev. 2008

PRADO, B. B. F. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.

QUEIROZ, L. R. *et al.* Sensor eletroquímico para detecção de fármaco utilizando eletrodo modificado com nanopartículas. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 3, e78012330300, 2023.

RICHON, V. M. Development of vorinostat: current applications and future perspectives for cancer therapy. **Cancer Letters**, p. 201–210, 1 jan. 2009.

SADEGHNIA, H. R. The Role of Histone Deacetylase (HDAC) as a Biomarker in Cancer. **J Mol Biomark Diagn**, v. 5, n. 240, 2015.

SANTANA, Maria Caroline Vivan; GODOY, Sara Mataroli de. Câncer e epigenética: o papel crucial das modificações pós-traducionais das histonas. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 5, n. 2, 2024.

SCHOLZ, Fritz. **Electroanalytical Methods: Guide to Experiments and Applications**. 1. ed. Berlin: Springer, 2013.

SCOGIN, D. A.; EISENBERG, R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2014. p. 495–541.

SOUSA, Neila Coelho de. **Introdução à biologia celular e molecular para o ensino**. In: NEVES, Adriana Freitas (org.). Ensino de biologia. Goiânia: Gráfica da UFG, 2017. *E-book*. Disponível em: <https://publica.ciar.ufg.br/>. Acesso em: 16 jan. 2026.

SOUZA, M. M.; GUBULIN, J. C. **Eletroanalítica: fundamentos e aplicações**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2019.

SUBRAMANIAN, K. *et al.* Quantitative analysis of the proteome response to the histone deacetylase inhibitor (HDACi) Vorinostat in Niemann-Pick Type C1 disease. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 16, p. 1938-1957, 2017.

SWAIN, G. M. Solid electrode materials: pretreatment and activation. In: **Handbook of electrochemistry**. Elsevier, p. 111-153, 2007.

TAN, J. *et al.* Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 3, n. 5, p. 1–13, 2010.

VAIS, R. D.; KARIMIAN, K.; HELI, H. Electrooxidation and amperometric determination of vorinostat on hierarchical leaf-like gold nanolayers. **Talanta**, Amsterdam, v. 178, p. 704–709, fev. 2018.

VIANNA, C. F. B. *et al.* Linfoma cutâneo de células T–Diagnóstico e prognóstico. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 18, n. 2, p. 49-52, 2023.

WANG, Joseph. **Analytical Electrochemistry**. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2006. p. 38–49.

WARD, L. S. Entendendo o processo molecular da tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 351-360, 2002.

WAWRUSZAK, A., *et al.*, Vorinostat (SAHA) e Mama. **Cancers**, v. 13, n. 18, p. 4700, 2021.